In the name of Allah, the Most Gracious, the Most Merciful













FACULTE DE MEDECINE D'ALGER
MODULE DE CARDIOLOGIE

DOCUMENT OFFICIEL DE REFERENCE

DU MODULE DE CARDIOLOGIE

Distribué et mis sur site web des étudiants

en médecine « la faculté » en juin 2016

Attesté par le Pr D. NIBOUCHE

responsable du module de cardiologie 2015-2016

Ce document pédagogique est destiné aux étudiants de graduation de cardiologie

LES ANTI-ARYTHMIQUES

Auteur : Riad BENKOUAR

Fonction : Maitre-assistant à la faculté de médecine d'Alger.

Année de réalisation du document : 2016

Objectifs pédagogiques :

De ce cours l'étudiant doit retenir ce qui suit :

1er objectif : comment définir un anti-arythmique et quel est le but du traitement par un anti-arythmique

2ème objectif : rappeler les éléments impliqués dans l'électrophysiologie cardiaque et sur lesquels agissent les anti-arythmiques

3ème objectif : décrire le mécanisme d'action des anti-arythmiques selon la classification de Vaugham Williams

4ème objectif : comprendre les effets électro-physiologiques, cliniques et électriques des anti-arythmiques

5ème objectif : citez les principales indications, contre-indications et effets secondaires des anti-arythmiques

6ème objectif : connaitre les caractéristiques pharmacocinétiques de certains anti-arythmiques

1-Introduction :

Les anti-arythmiques longtemps considérés comme la seule approche thérapeutique des troubles du rythme, utilisés avec grande appréhension à cause de leurs effets secondaires parfois graves. Il n'en demeure pas moins qu'ils restent toujours utilisés comme traitement d'urgence, ou un complément aux thérapeutiques modernes non pharmacologiques telles que les techniques d'ablation par radiofréquence et le défibrillateur implantable. Dans d'autres situations, ils permettent d'éviter les symptômes gênants et de prévenir le risque de mort subite pour certains d'entre eux comme les bétabloquants et l'Amiodarone.

2-Définition :

Ce sont des molécules capables de modifier les propriétés électro physiologiques des cellules cardiaques en agissant sur les courants transmembranaires des ions, responsables des potentiels d'action.

3-Rappel électrophysiologique :

Principales propriétés électro physiologiques des cellules cardiaques :

Automaticité : est la capacité des cellules cardionectrices à s'auto-dépolariser spontanément et périodiquement, en dehors de toute stimulation externe, et à générer un potentiel d'action.

Excitabilité : est la capacité d'une cellule à répondre à un stimulus et à engendrer, par elle-même, un potentiel d'action.

Conductibilité : est la capacité d'une cellule à conduire l'influx et à le transmettre de poche en proche aux cellules adjacentes.

Une altération de l'une ou l'autre de ces propriétés modifie le potentiel d'action de la fibre cardiaque et, de ce fait, favorise les arythmies.

Au repos, la cellule cardiaque est polarisée, sa membrane est positive à l'extérieur et négative à l'intérieur. Une répartition inégale des concentrations ioniques, de part et d'autre de la membrane, est à l'origine d'une différence de potentiel électrique appelé « **potentiel membranaire de repos**(**Pm**) ».

Après stimulation, la cellule cardiaque génère un événement électrique dénommée « **potentiel d'action »**.

La morphologie du potentiel d'action dépend du type de cellules cardiaques :

Cellules à réponse rapide (myocytes Auriculaires et Ventriculaires, réseau de His-Purkinje) : leur potentiel d'action est composé de cinq phases

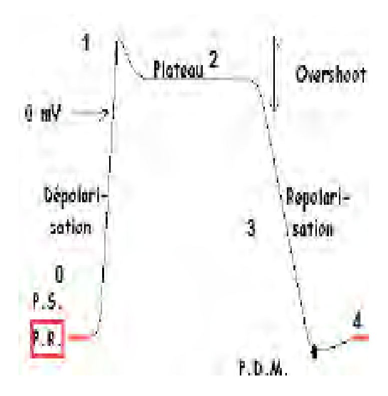


fig1.- Potentiel d'action d'une cellule à réponse rapide (myocyte) [1].

<u>Phase 0</u> : dépolarisation rapide due à l'inversion brutale du potentiel de membrane par l'entrée massive et rapide de Na+. L'overshoot est la portion transitoire positive du potentiel d'action (au-dessus de 0mV).

<u>Phase 1</u> : brève période de repolarisation initiale.

<u>Phase 2</u> : plateau obtenu grâce à un équilibre entre les courants calcico-sodiques entrants et les courants potassiques sortants. Son maintien durablement dépend principalement du courant calcique entrant.

<u>Phase 3</u> : repolarisation tardive due à la sortie massive du K+ ramenant le potentiel de membrane à son niveau le plus bas de repos.

<u>Phase 4</u> : dépolarisation diastolique lente *stable* correspond à une réduction du courant potassique sortant grâce aux pompes membranaires ATP dépendantes rétablissant ainsi les concentrations ioniques de départ.

Cellules à réponse lente (nœud sinusal et nœud AV) : leur potentiel d'action comporte trois phases.

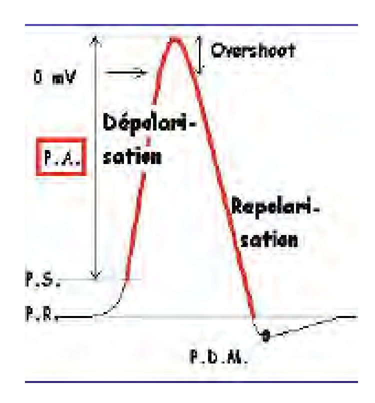


fig2.- Potentiel d'action d'une cellule à réponse lente (cellule nodale) [1].

Phase 0 : dépolarisation due à l'entrée lente de Ca++

Phase 3 : repolarisation due au courant potassique sortant

Phase 4 : dépolarisation diastolique lente *instable*

4-Site d'action des antiarythmiques :

Les principales structures qui régissent l'activité électrique du cœur et surlesquelles agissent les anti-arythmiques sont :

Les canaux ioniques voltage dépendants: dépolarisants et repolarisants

Les pompes échangeuses d'ions (site d'action des digitaliques non classés parmi les anti-arythmiques)

Les récepteurs qui régulent le système béta adrénergique

5-Mécanisme d'action des antiarythmiques

En 1970, Vaughan et Williams ont proposé une classification qui s'appuie sur l'effet électrophysiologique dominant des différents anti-arythmiques. Cette classification est la plus universellement acceptée, mais elle est basée sur des propriétés établies in vitro sur des fibres cardiaques isolées(2). On distingue quatre classes d'anti-arythmiques.

5-1 Classe I : blocage du canal sodique rapide (dépression de la vitesse maximale d'ascension de la phase 0 du potentiel d'action)

La conséquence est un ralentissement de la propagation de l'influx, une diminution de l'excitabilité et de l'automaticité.

On distingue trois sous-classes : IA, IB et IC.

Ces sous-groupes se différencient par la rapidité avec laquelle les drogues s'associent et se dissocient du récepteur (cinétique d'action) et par les modifications de la durée des potentiels d'action(PA) et des périodes réfractaires(PR) qu'elles entrainent.

-Effets cellulaires :

Classe IA (quinidine, procainamide, ajmaline, disopyramide) :

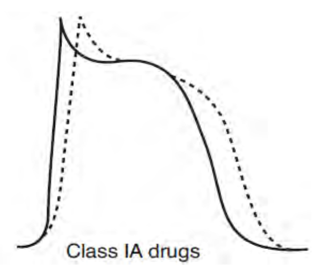


fig3.-Cinétique intermédiaire, déprime la phase 0 et prolonge la durée du potentiel d'action [3].

Ils entrainent une baisse *modérée* de la vitesse max en phase 0 et allongent la durée du potentiel d'action (effet classe III associé) et de la période réfractaire.

Classe IB (lidocaine,méxilitine, diphénylhydantoine) :

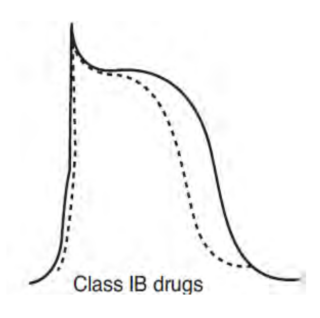


fig4.-Cinétique rapide, déprime la phase 0 et réduit la durée du potentiel d'action [4].

Ils entrainent une baisse *discrète* de la Vitesse max en phase 0(cinétiques de liaison de dissociation rapides) et raccourcissent la durée du potentiel d'action et de la période réfractaire.

Classe IC (flécainide, propafénone,cibenzoline) :

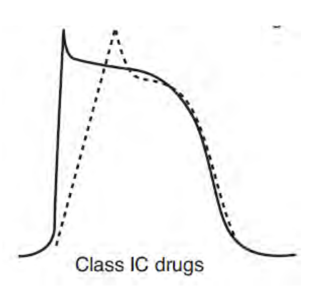


fig5.-Cinétique lente, déprime la phase 0[5].

Ils entrainent une baisse marquée de la Vitesse max en phase 0 et modifient peu la durée du potentiel d'action et de la période d'action.

-Effets cardiaques :

Effet chronotrope : nul à l'état basal. Cependant la fréquence sinusale peut être indirectement augmentée du fait :

-d'une action vagolytique (disopyramide) ;

-ou d'une stimulation adrénergique secondaire à des modifications de la contractilité ou de la vasomotricité.

En cas de dysfonction sinusale, la dépression de l'automatisme sinusal peut être aggravée par les substances de classe IA et IC.

Effet dromotrope : la conduction nodale n'est pas significativement affectée par cette classe. Le temps de conduction est discrètement prolongé avec les substances de classe IC.

Effet sur la conduction infra-nodale (intervalle His-Ventricule) et intraventriculaire (durée du complexe QRS) :

-n'est pas modifiée avec les substances de la sous classe IB ;

-est prolongée avec les substances des sous classes IA et surtout IC d'où allongement de l'intervalle His-Ventricule et élargissement des complexes QRS plus marqué avec cette dernière.

Effet sur la repolarisation : un allongement de l'intervalle QT est observé seulement avec les substances de classe IA.

Effet inotrope négatif : plus marquée avec les substances de classe IA et surtout IC lorsqu'il existe une cardiopathie, même compensée.

5-2 Classe II : blocage des récepteurs béta-adrénergiques, c'est la classe des bétabloquants qui sera abordée dans un chapitre à part.

5-3 Classe III (amiodarone, sotalol, dronédarone, dofétilide, ibutilide et azimilide) : blocage du canal potassique

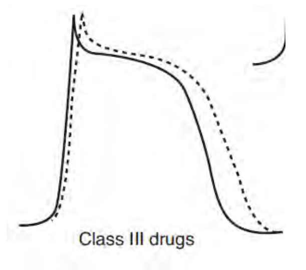


fig6.-Prolonge la repolarisation et la durée du potentiel d'action [6].

L'exemple de l'amiodarone rend compte de l'une des limites de cette classification, puisqu'elle bloque non seulement le courant potassique (effet classe III) mais bloque également le courant sodique rapide (effet classe I), a un effet bétabloquant modéré (effet classe II) et bloque les canaux calciques (effet classe IV) d'où les effets suivants :

-Dépression de l'automatisme sinusale

-Dépression de la conduction nodale

-Allongement de l'intervalle QT

-Effet neutre sur la contractilité

5-4 Classe IV (vérapamil, diltiazem) : substances inhibant Ica (courant entrant calcique lent) responsable du plateau des potentiels d'action de type rapide et de la phase 0 des potentiels d'action de type lent. Elles retardent sa réactivation.

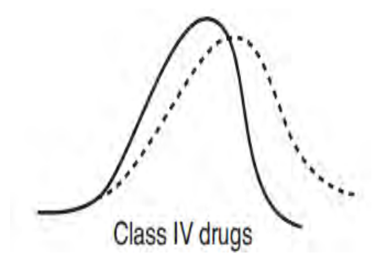


fig7.-Dépression du potentiel d'action à réponse lente [7].

Conséquences :

- Effet chronotrope négatif : dépression de l'automatisme sinusale

- Effet dromotrope négatif : dépression de la conduction nodale

- Effet inotrope négatif

6-Indications, contre-indications et effets secondaires :

6-1 Classe IA :

6-1-1 Indications :

Prévention des troubles du rythme ventriculaire symptomatiques invalidantes et des tachycardies supraventriculaires. Cependant, dans les recommandations, l'indication est très restreinte de 3ème intention dans la prise en charge des troubles du rythme (8)

6-1-2 Contre-indications :

Insuffisance cardiaque ou altération de la fonction VG, BAV non appareillé, bloc de branche, déficience sinusale, QT long et myasthénie

6-1-3 Effets secondaires :

Effet proarythmogène+++ : aggravation d'une dysfonction sinusale préexistante, dépression de la conduction infra-nodale avec le risque de bloc de branche voire BAV, torsades de pointes ou tachycardie ventriculaire polymorphe/fibrillation ventriculaire.

Troubles du transit intestinal

Réactions allergiques

Atteintes neurosensorielles

Effets atropiniques du dysopyramide en particulier les rétentions urinaires

6-2 Classe IB

6-2-1 Indications : traitement de choix des arythmies ventriculaires qui surviennent à la phase aigüe de l'infarctus du myocarde mais d'efficacité moindre par rapport à l'amiodarone (9)

6-2-2 Contre-indications : antécédents d'épilepsie

6-2-3 Effets secondaires :

Bradycardie, à l'origine d'une surmortalité dans une étude où la lidocaine était prescrite pour prévenir la mort subite dans l'infarctus (10)

Nausées, convulsions, troubles du comportement, voire dépression du SNC

6-3 Classe IC

6-3-1 Indications :

Traitement des arythmies supra-ventriculaires en rapport avec la présence d'une voie accessoire

Contrôle de fibrillation atriale paroxystique

Traitement préventif des tachycardies supra-ventriculaires et ventriculaires

6-3-2 Contre-indications: insuffisance cardiaque, cardiopathie ischémique, BAV, bloc de branche et dysfonction sinusale

6-3-3 Effets secondaires:

Effet proarythmogène : a été évoqué chez les patients souffrant d'ischémie myocardique ou de dysfonction VG du fait du taux de mort subite plus important dans l'étude CAST (11)

Aggravation d'une dysfonction sinusale parfois latente, risque de bloc de branche voire BAV (12) tachycardie ventriculaire monomorphe ou polymorphe/fibrillation ventriculaire, déclenchement de récurrence de l'arythmie atriale, transformation d'une arythmie complète par fibrillation atriale en flutter et dépression de la contractilité.

6-4 Classe III :

6-4-1 Indications :

L'amiodarone peut être utilisée en présence d'une maladie coronaire et/ou d'une altération de la fonction VG ;

Arythmies supra-ventriculaires :

Stratégie de contrôle du rythme dans les arythmies atriales (cardioversion, maintien du rythme sinusal),

Stratégie de contrôle de la fréquence dans les arythmies atriales quand les autres substances dromotropes négatives sont contre-indiquées ou inefficaces ;

Arythmies ventriculaires :

Traitement curatif et préventif des tachycardies ventriculaires

Traitement des fibrillations ventriculaires réfractaires

6-4-2 Contre-indications:

Dysfonction sinusale

Bloc auriculo-ventriculaire

Dysthyroïdies sévères

Allergie à l'iode

6-4-3 Effets secondaires :

Les effets secondaires de l'Amiodarone sont nombreux et certains sont potentiellement graves. Bien que ce soit l'un des anti-arythmiques les plus efficaces, il ne doit jamais être utilisé en première intention.

- **Cardiaques :**

Dysfonction sinusale

Bloc auriculo-ventriculaire

Torsades de pointes

- **Extracardiaques** : sont fréquents, dépendant de la dose quotidienne et de la dose accumulée, et parfois graves. Ils sont liés à la forte lipophilie de cette molécule qui permet son accumulation dans de nombreux tissus.

-Thyroidiens : hyperthyroidie ou hypothyroidie(13).

-Oculaires : dépôts cornéens n'entrainent habituellement pas de symptômes et n'impliquent pas l'arrêt du traitement. Exceptionnellement, ils peuvent engendrer des sensations de halo ou de brouillard. Le flou visuel, la chute de l'acuité visuelle font évoquer une névrite optique, nécessitant l'arrêt de l'amiodarone(14).

-Cutanés : la photosensibilisation est quasi constante. Elle peut s'accompagner de pigmentations de zones exposées (15). Il faut recommander aux patients d'éviter l'exposition solaire.

-Pulmonaires : pneumopathies interstitielles d'hypersensibilité ont été décrites (16). Elles peuvent évoluer vers une fibrose pulmonaire.

-Hépatiques : hépatites subaiguës essentiellement cytolytiques, exceptionnellement chroniques (17).

-Neurologiques : neuropathies périphériques

-Certaines interactions présentent un intérêt particulier en raison de leur fréquence ou de leur gravité :

Les anti-vitamines K

La digoxine

Les médicaments allongeant le QT

6-5 Classe IV

6-5-1 Indications :

Ralentissement des arythmies supra-ventriculaires

Arrêt et prévention des tachycardies jonctionnelles

Angine de poitrine y compris angor spastique++

Post-infarctus du myocarde si contre-indication aux β-bloquants

Hypertension artérielle

6-5-2 Contre-indications :

Dysfonction sinusale

Bloc auriculo-ventriculaire non appareillé

Insuffisance cardiaque

Grossesse

6-5-3 Effets secondaires :

Aggravation de l'insuffisance cardiaque

Bradycardie

Bloc auriculo-ventriculaire

Troubles digestifs

Allergies

Fig8.-Tableau récapitulatif des indications, contre-indications et effets secondaires des anti-arythmiques.

Indications	Contre-indications	Effets indésirables
Classe Ia : prévention des récidives de FA prévention des crises de tachycardie paroxystique supraventriculaire	insuffisance cardiaque, BAV non appareillé, bloc de branche, déficience sinusale et QT long et myasthénie	Effet proarythmogène++ : risque de torsade de pointe avec la classe Ic Effet inotrope négatif++
Classe Ib : traitement de choix des arythmies ventriculaires qui surviennent à la phase aigüe de l'IDM	antécédents d'épilepsie	
Classe Ic : traitement des arythmies supraventriculaires en rapport avec la présence d'une VA contrôle de FA paroxstique traitement préventif des tachycardies supraventriculaires et ventriculaires	insuffisance cardiaque, cardiopathie ischémique, BAV, bloc de branche et dysfonction sinusale	Effet proarythmogène++ : risque d'arythmie ventriculaire en cas de dysfonction VG ou cardiopathie ischémique Effet inotrope négatif++
Classe II : HTA Insuffisance coronaire sauf angor de prinzmétal Troubles du rythme ventriculaire et supraventriculaire Prévention des torsades de pointes du syndrome du QT long congénital Insuffisance cardiaque CMH Cardiothyréose Migraine et tremblement essentiel Glaucome à angle ouvert	BAV non appareillé Bradycardie AOMI en phase de décompensation Asthme bronchique Syndrome de Raynaud Phéochromocytome	Bradycardie Hypotension Accentuation d'une claudication intermittente Réaction psoriasique Bronchospasme Fatigue, insomnie et cauchemars
Classe III : traitement curatif et préventif des arythmies atriales, jonctionnelles et ventriculaires seul AA utilisable en cas de dysfonction VG	Dysfonction sinusale BAV Dysthyroidie Allergie à l'iode	Dépôts cornéens Photosensibilité (peau gris bleu) Dysthyroidie Pneumopathie voire fibrose Neuropathie périphérique Hépatite et cirrhose
Classe IV : Ralentir les arythmies supraventriculaires Arrêt et prévention des tachycardies jonctionnelles	Grossesse Allergie Dysfonction sinusale et BAV Insuffisance cardiaque	Bradycardie Insuffisance cardiaque Hypotension

7-Pharmacocinétique :

Importante à connaitre pour deux raisons : le risque d'accumulation et donc de toxicité dans certains circonstances et la nécessité de doses de charge pour agir vite dans certains troubles du rythme. La lidocaine et l'ibutilide ne sont disponibles que sous forme intraveineuse, car, administrés par voie orale, ils sont immédiatement dégradés lors du premier passage hépatique. En cas d'insuffisance rénale sévère, les deux antiarythmiques à préférer sont la propafénone et l'amiodarone.

La pharmacocinétique de l'amiodarone est particulière, liée à sa diffusion tissulaire très importante, la demi-vie d'élimination est particulièrement longue de 50j environ. Une dose de charge est nécessaire par voie intraveineuse comme par voie orale.

8-Conclusion :

Les anti-arythmiques sont des médicaments de marge thérapeutique étroite et leur prescription impose le respect de règles très strictes. Même si de nouveaux anti-arythmiques se sont développés surtout dans le domaine du traitement de la fibrillation atriale avec l'utilisation des bloqueurs multicanaux de canaux préférentiellement atriaux, ils se sont montrés peu efficaces et il est nécessaire de poursuivre les recherches dans ce domaine afin de mieux adapter les stratégies médicamenteuses anti-arythmiques.

9-Références bibliographiques :

1- J Sendé, Apprendre l'ECG, http://www.ednes.com/ecg.
2- Singh BN,Hausswirth O. comparative mechanisms of action of antiarythmic drugs. Am Heart J 1974 ; 87 :367-82.
3- Holford NH, Coates PE, Guentert TW, Riegelman S, Sheiner LB. The effect of quinidine and its metabolites on the electrocardiogram and systolic time intervals: concentration– effect relationships. Br J Clin Pharmacol 1981; 11(2):187-195.
4- Thompson KA, Blair IA, Woosley RL, Roden DM. Comparative in vitro electrophysiology of quinidine, its major metabolites and dihydroquinidine. J Pharmacol Exp Ther 1987;241(1):84-90.
5- Hellestrand KJ, Bexton RS, Nathan AW, Spurrell RA, Camm AJ. Acute electrophysiological effects of flecainide acetate on cardiac conduction and refractoriness in man. Br Heart J 1982;48(2):140-148.
6- Yabek SM, Kato R, Singh BN. Effects of amiodarone and its metabolite, desethylamiodarone, on the electrophysiologic properties of isolated cardiac muscle. J Cardiovasc Pharmacol 1986;8(1):197-207.
7- Singh BN. β-Blockers and calcium channel blockers as antiarrhythmic drugs. In Zipes DP, Jalife J, editors: Cardiac electrophysiology from cell to bedside, 4th ed. 2004, Philadelphia, WB Saunders, pp 918-931.
8- Fuster V and al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. Circulation, 2006, 114:e257-e354.
9- Dorian P et al. Amiodarone as compared with lidocaine for schock-resistant ventricular fibrillation. N Engl J Med, 2002, 346:884-890.

10- Sadowski ZP et al. Multicenter randomized trial and systematic overview of lidocaine in acute myocardial infarction. Am Heart J, 1999, 137:792-798.
11- Preliminary report: effect of encanaide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. N Engl J Med, 1989, 321 :406-412.
12- Morganroth J, Horowitz LN. Flecainide: its proarrhythmic effect and expected changes on the surface electrocardiogram. Am J Cardiol 1984;53(5):89B-94B.
13- Harjai KJ, Licata AA. Effects of amiodarone on thyroid function. Ann Intern Med1997;126(1):63-73.
14- Pollak PT, Sharma AD, Carruthers SG. Correlation of amiodarone dosage, heart rate, QT interval and corneal microdeposits with serum amiodarone and desethylamiodarone concentrations. Am J Cardiol 1989; 64(18):1138-1143.
15- Granstein RD, Sober AJ. Drug- and heavy metal–induced hyperpigmentation. J Am Acad Dermatol 1981; 5(1):1-18.
16- Martin WJ 2nd, Rosenow EC 3rd. Amiodarone pulmonary toxicity: recognition and pathogenesis (Part I). Chest 1988; 93(5):1067-1075.
17- Lewis JH, Ranard RC, Caruso A, et al. Amiodarone hepatotoxicity: prevalence and clinicopathologic correlations among 104 patients. Hepatology 1989; 9(5):679-685.